

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平6-501490

第3 部門第2 区分

(43) 公表日 平成6 年(1994) 2 月17 日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	序内整理番号	F I
C 0 7 C 233/11		7106-4H	
A 6 1 K 7/44		7252-4C	
C 0 7 C 233/15		7106-4H	
233/29		7106-4H	
233/33		7106-4H	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求(全 6 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平4-508419	(71) 出願人	ボーデ、ビエール
(86) (22) 出願日	平成4 年(1992) 5 月1 日		スイス国 CH-1234 ヴェシィ シュマ
(85) 国際文提出日	平成4 年(1992) 12 月25 日		ン ドゥ パソーレ 15
(86) 国際出願番号	PCT/CH92/00098	(72) 発明者	ボーデ、ビエール
(87) 国際公開番号	WO92/19223		スイス国 CH-1234 ヴェシィ シュマ
(87) 国際公開日	平成4 年(1992) 11 月12 日		ン ドゥ パソーレ 15
(31) 優先権主張番号	01305/91-8	(74) 代理人	弁理士 矢野 敏雄 (外1名)
(32) 優先日	1991 年5 月2 日		
(33) 優先権主張国	スイス (CH)		
(81) 指定国	EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LU, MC, NL, SE), AU, JP, RU, US		

(54) 【発明の名称】 紫外線の有害作用からの保護を提供するN-フェニル-シンナムアミド

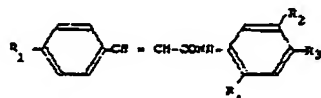
## (57) 【要約】

N-フェニル-シンナムアミドは、UV-A、UV-B 及び UV-A B 光線のためのサンフィルター及びスクリーンとして、化粧品及び医薬品で使用する事ができる。

N-フェニル-シンナムアミドは、紫外線の有害な効果に対して食品及び他の材料を保護することができる。

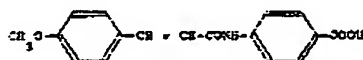
図 1 の 結 構

1. 化粧品及び医薬品に用いるサンファイター又はサンスクリーンとして、紫外線によって変色せしめられる物質に対する食品及び他の材料の保護剤として使用される。式1:



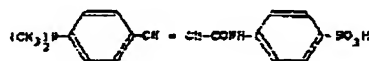
(式中、R<sub>1</sub>は、水素、飽和又は不飽和の、枝分かれした又はしていない、官能化された又はされていないアルキル基、置一アミノ官能基、モノアルキルアミノ官能基、ジアルキルアミノ官能基、アルコキシ官能基、フェニル官能基、ヒドロキシ官能基、スルホ官能基、スルファミル官能基、ケトン官能基、ハロゲン官能基であり、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は、水素、飽和又は不飽和の、枝分かれした又はしていない、官能化された又はされていないアルキル基、カルボキシルカルボニル、カルボン酸エステル、カルボキサミド、アミノ酸とのアミド官能基、ペプチドアミド官能基、芳香族アミンとのアミド官能基、アシル化アミド官能基、脂肪族ケトン官能基、芳香族基に結合したアミン官能基、ジケトン官能基、スルホ官能基、スルファミル

6. UVサンファイターの性質及び紫外線により変色せしめられる物質に対する食品及び他の材料の保護剤とする。式1' :



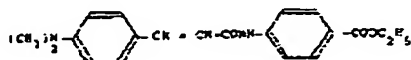
のN-フェニル-シンナムアミド。

5. UVサンファイターの性質及び紫外線により変色せしめられる物質に対する食品及び他の材料の保護剤とする。式2 :



のN-フェニル-シンナムアミド。

6. UVサンファイターの性質及び紫外線により変色せしめられる物質に対する食品及び他の材料の保護剤とする。式3 :



特 表 平 6-501490 (2)

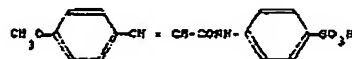
官能基、スルホキシド官能基、スルホン官能基、置一アミノ官能基、置二アミノ官能基、置三アミノ官能基、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルコキシ官能基、ヒドロキシ官能基、ニトリル官能基、ハロゲン官能基、2-ベンズイミダゾール基、2-ベンゾテアゾール基であり、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>は、一緒に又は別々に存在していてもよい]のN-フェニル-シンナムアミド。

3. UV-A及びUV-Bサンファイターとしての、紫外線により変色せしめられる物質に対する食品及び他の材料の保護剤としての性質を特徴とする。式1' :



のN-フェニル-シンナムアミド。

3. UV-A及びUV-Bサンファイターの性質及び紫外線により変色せしめられる物質に対する食品及び他の材料の保護剤とする。式1' :



のN-フェニル-シンナムアミド。

のN-フェニル-シンナムアミド。

7. UVサンファイターの性質及び紫外線により変色せしめられる物質に対する食品及び他の材料の保護剤とする。式2' :



のN-フェニル-シンナムアミド。

8. UVサンファイターの性質及び紫外線により変色せしめられる物質に対する食品及び他の材料の保護剤とする。式3' :



のN-フェニル-シンナムアミド。

9. 化粧品及び医薬品のすべての用途としての、UV-A、UV-B、UV-A/Bサンスクリーンとしての、皮膚保護剤としてのいずれか1個以上のN-フェニル-シンナムアミドの使用。

10. 紫外線により変色せしめられる物質に対する食品の保護剤としての、請求項1から3までのいずれか1項に

紫外線のD-フェニル-シナムアミドの使用。

1. 紫外線により照射される被照射品に対する他の材料の保護剤としての、D-フェニル-シナムアミドの使用。

2. 紫外線のD-フェニル-シナムアミドの使用。

### 特表平6-501490 (9)

明 細 書

紫外線の有害作用からの保護を提供するN-フェニル-シナムアミド

紫外線レベルでの太陽光は、そのスペクトルが280～400nmに達する紫外線の部分からなる。短い波長を有する放射は、地球の周りの高い大気中のオゾン層によって保持される。

280nmの短い波長を有する紫外線は、UV-Cと呼ばれ、280～320nmは、UV-Bと呼ばれ、320～400nmは、UV-Aと呼ばれる。

UV-Cでの生物学的照射は、致死に至る。UV-Bでの照射は、有害であり、皮膚や目などの障害を生じ、UV-Aでの照射は、メラノサイト中にメラニン形成を誘導することにより日焼けさせる。それ自体チロシンに由来するドーパミンから形成されたメラニンは、角質層内に移行する。

日焼けは、損傷を、皮膚に現れるUV-Aの照射の量に対しては必要とする。しかしながら、このことにより、UV-Aが肌の老化及び皮膚癌を促進することはない。地球表面に届くUV-Aの量は、UV-Bの量より約1000多い。

ヒト、特に子供（敏感肌）は、太陽光のUV-A及びUV-B照射の累積効果に対して敏感なことは

ならず、このことは、人間が白人人間であつたり、高い太陽光を受ける地域に住んでいる場合、又は個人が日光をしばしば太陽光線に曝露にさらすことに感傷している場合、ますます言えることである。

この保護を提供するために、UV-A及びUV-B光線それぞれを反射又は吸収する無機又は有機物質を含有する、サンフィルター(sun filter)又はサンスクリーン(sun screen)と呼ばれる種々の化粧品が考えられてきた。無機物質（タルク、酸化亜鉛及び酸化チタン）を使用する場合に得られる製品は、ファンスクリーンと呼ばれる。

美的観点から、サンフィルターを構成する、粒径が0.5～1.0μmの範囲で、クリーム、乳液、ローション、オイル及びグールの形で使用される有機物質の選択例又は乳剤等が知られて使用される。使用される有機分子はUV-A及びUV-B紫外線とそれらの吸収力及び無害性によって選ばれる。第1に、市場の主なサンフィルターを挙げ、サンフィルターがそれに対して保護を与えるUV-A及びUV-Bの最大波長(λmax)、及び半吸収波長として知られるUV-A及びUV-B吸収(λabs)を示す。

表1は

フィルター	λmax(nm)	λabs	UV
1) パラ-アミノ-ベンゼン酸	283	15300	B
2) パラ-ジメチルアミノ-安息香酸オクチル	311	27800	B
3) 4-メトキシ-2-ヒドロキシ-ベンゾフェノン	283	14000	B
4) 4-メトキシ-2-ヒドロキシ-3-スルホ-ベンゾフェノン	325	9400	A
5) 2,2'-ジヒドロキシ-4-メトキシ-ベンゾフェノン	286	13400	B
6) 2,2'-ジヒドロキシ-4-メトキシ-ベンゾフェノン	325	8400	A
7) 4-メトキシ-2-ヒドロキシ-3-スルホ-ベンゾフェノン	286	13370	B
8) 4-メトキシ-2-ヒドロキシ-3-スルホ-ベンゾフェノン	327	10440	A
9) 4-メトキシ-2-ヒドロキシ-3-スルホ-ベンゾフェノン	311	23500	B
10) 4-メトキシ-2-ヒドロキシ-3-スルホ-ベンゾフェノン	358	34750	A

参照：ユタノール

開示する化粧品は、できるだけ多くの保護を与える

## 特表平6-501430 (4)

ために、UV-A及びUV-Bフィルター用の混合物をほとんど完全に含有している。

UV-A及びUV-Bサンフィルターの物理的性質は、次のとおりである：

- 1) 厚さ20000より大きいUV-A及びUV-B光線の吸収
- 2) 良好な光安定性
- 3) 良好な化学安定性
- 4) 内装層における良好な耐屈曲
- 5) 化粧品への良好な耐屈曲
- 6) 良好な安定性
- 7) 両面を三つに折らない。

本発明は、サンフィルター、サンスクリーン及び紫外線によって傷む皮膚に対する食品及び他の材料の保護剤として使用される各種物質に関する。

本発明の物質は、下記の特性で選択される：

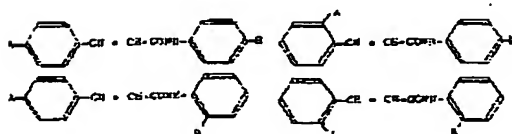
- 1) UV-A及びUV-Bの強力な吸収力に関して (extinction係数)；
- 2) その安定性に関して
- 3) 既にサンフィルターとして使用され、かつ有害であることが全世界的に承認されている物質との関係に関して
- 4) 化粧品中での使用性に関して
- 5) UV-A及びUV-B特性を、特定の波長の光を吸収し、それによって変えることのできる化合物に属するという事

するための適切な構造を選択することを可能にする。

中間の分極可能な構造に関しては、N-フェニル-シンナムアミドの基本構造であるシンナミル基とフェニル基間のCONH基が選択される。その280〜350nm間の光(UV-A及びUV-B)の吸収力は非常に高く、そのext.の位置は、一方ではシンナミル基に、かつ他方ではフェニル基に別々に位置する。電子の供与体及び受容体官能基と別々に位置することによって、分子全体を通してこの効果の良好な伝達を確保するためには、パラ及びオルト位が望ましい。それというのも、これらは、中間のCONH基に対して良好に位置されるからである。

本発明を構成するN-フェニル-シンナムアミドの4つの基本構造を図1に示す。

図1：基本



電子の供与体である官能基A、電子の受容体である官能基Bから選択する時に、フェニル基への分極が

良好にして、

UV-A及びUV-B線の良好な吸収は、多くの有機物質に、この物質が増加する不飽和度を有することと要求し、その際UV-B線量からUV-A線量に移る。

また、CONHで表わされる吸光特性の位置も、不飽和基における超共役効果を持つ有機官能基(電子供与体)、例えばアルコキシ-、ヒドロキシ-、アミノ-及びアルキルアミノ官能基の存在、及びこれらの官能基が置換基からなる特殊な官能基(電子受容体)、例えばカルボキシ-、カルボアルコキシ-、カルバミド-、ケトン-、ニルボン酸-又はニトリル官能基に対して有利な位置にあることを要求する。

不飽和の平面状基本構造は、例えばエチレンの誘導体は、シス-トランス異性化を受け、その平面は、置換基により、低い吸収力を有する最も異性体の方に歪みしめる。従って、2つの光吸収過程間の、2つの光吸収による不飽和は望ましくない。この点において、2つの光吸収過程間の、2つの分極可能な官能基を有する官能基は、異性を形成しやすく、特定の構造は、置換基により形成される場合には、基本構造と比較して置換基に低いエネルギー準位を有しうる。

存在する官能基により、この効果は、スベクトル値の特定の値、特定の波長又は特定の波長の吸収を意味する。すなわち、所望の特性をサンフィルターを製造

過程である場合、両面塗布が適切(UV-Aの方向へ又はUV-Bへの位置を照して)；A官能基が電子の低い供与体である場合、両面塗布が適切(UV-Bの方向へ又はUV-Aへの位置)。

従って、物質N-フェニル-シンナムアミドの同じ構造内、選択された置換基に対し、高い吸収力を有するサンフィルターを製造することが可能である。これらの性質が、N-フェニル-シンナムアミドに、サンフィルター、置換基により形成される位置に対する食品や他の材料の保護剤として適用した場合に、置換基に属するサンフィルターには存在しない保護を有する(図1参照)。

#### 実施例

N-フェニル-シンナムアミドは、シンナム酸の適当な誘導体から合成し、そのカルボキシ基を特定の基で置換してカルボキシド又は酸無水物又は混合無水物に換えるか、又はエステル化されたエステル又はアミドに換えるか、又は置換された又は置換されたアミノフェニル官能基と反応するカルボジイミドの誘導体に換えた。

生体活性を評価させ、かつN-フェニル-シンナムアミドの特性において示した特徴の中で評価させた。

分析は、C、H、N、S組成に向け：元素分析、コブラー(Hofler(Leichart))の装置を用いて測定し；UVスペクトルは、キャリー(Cary)2300分光計を用いて測定し；IRスペクトルは、パーキン-エルマー(P

arkon-Eber) の 7 5 5 5 5 5 5 5 を用いて得られた,

## 例 1

N-(4-エチルピコキシ-フェニル)-4-メトキシベンゼンアミド

C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (325), エタノール, 融点 150 ~ 155℃

UV: 280 370 380 390 400 410 420 430 440 450

450 1810 1810 1810 1810 1810 1810 1810 1810 1810

D 13050

280 280 270

28030 18030 14030

λ max = 325nm ε max = 47820

IR (KBr): 3280, 1705, 1680, 1600, 1620, 1590, 1510, 1410, 1340, 1280, 1275, 1250, 1175, 1150 (二重線), 1080, 980, 850, 840, 780cm<sup>-1</sup>.

## 例 2

N-(3-カルボキシ-フェニル)-4-メトキシベンゼンアミド

C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (325), エタノール, 融点 225 ~ 227℃

UV: 280 370 380 390 400 410 420 430 440 450

410 1800 1800 1800 1800 1800 1800 1800 1800 1800

D 15430

280 280 275

融点 165 ~ 168℃

UV: 280 370 380 390 400 410 420 430 440 450

410 1320 1320 1320 1320 1320 1320 1320 1320 1320

D 31320

280 280 270

28030 19730 14130

λ max = 325nm ε max = 42310

IR (KBr): 3200, 2880-2660 (二重線), 1685, 1620 (二重線), 1520, 1510, 1340, 1285, 1230 (三重線), 1150 (二重線), 1030, 1005 (二重線), 850 (二重線), 730, 700cm<sup>-1</sup>.

## 例 3

N-(4-ベンゾイル-カルボキシ-フェニル)-4-メトキシベンゼンアミド

C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (400), エタノール, 融点 245 ~ 247℃

UV: 280 370 380 390 400 410 420 430 440 450

450 2300 1150 1150 1150 1150 1150 1150 1150 1150

D 28500

280 280 275

25300 21300 14920

λ max = 321nm ε max = 57160

## 特表平5-501490 (5)

21380 (7200 15510)

λ max = 325nm ε max = 32480

IR (KBr): 3180-3300 (二重線), 1675, 1630, 1600-1590, 1530-1500 (三重線), 1435, 1410-1390, 1265, 1270, 1090, 1060-1030, 1000, 980, 880, 855-880, 810, 780cm<sup>-1</sup>.

## 例 4

N-(4-カルボキシ-フェニル)-4-メトキシベンゼンアミド

C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (325), 水, 融点 225 ~ 227℃

UV: 280 370 380 390 400 410 420 430 440 450

470 1810 1810 1810 1810 1810 1810 1810 1810 1810

D 32820

280 280 270

24030 17830 12430

λ max = 323nm ε max = 45560

IR (KBr): 3250, 1670 (二重線), 1630, 1630 (二重線), 1530 (二重線), 1500, 1410, 1320, 1280 (二重線), 1245, 1155, 1030-1020 (三重線), 970, 980 (二重線), 875, 840 (二重線), 800, 780cm<sup>-1</sup>.

## 例 5

N-(4-スルホ-フェニル)-4-メトキシベンゼンアミド (トリエチルアミンの塩)

C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (343), アセトニトリル (2℃)

国 際 特 許 審 査 報 告		International patent search report															
IPC Class. B2/0000																	
<p>1. CLASSIFICATION OF SUBSTANCE</p> <p>Int. Cl. 5: C07C229/20; A61K1/42</p> <p>According to the International Patent Classification (IPC) or other formal classification system</p>																	
<p>2. CIPR 229/20</p> <p>IPC Class. B2/0000</p>																	
<p>3. INDEX</p> <p>Int. Cl. 5: C07C; A61K</p>																	
<p>4. DOCUMENTS CITED TO RELEVANT</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category</th> <th>Number of document, with date, name, signature, of the person or persons</th> <th>Number of pages</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>EP 4,9 625 OPT (HALL) &amp; BROWN OPT 20 December 1993 date 01/03/94</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>CHERSON, ABSTRACT, vol. 12, No. 8, 25 April 1972, Cherson, Ohio, US; abstract No. 62279, page 434, 1; date 01/03/94</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>EP 4,8 235 OPT (HALL) &amp; BROWN OPT 20 December 1993 date 01/03/94</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>US 5,1 317 OPT (HALL) &amp; BROWN OPT 20 December 1993 date 01/03/94</td> <td>1-8</td> </tr> </tbody> </table>			Category	Number of document, with date, name, signature, of the person or persons	Number of pages	1	EP 4,9 625 OPT (HALL) & BROWN OPT 20 December 1993 date 01/03/94	1-12	2	CHERSON, ABSTRACT, vol. 12, No. 8, 25 April 1972, Cherson, Ohio, US; abstract No. 62279, page 434, 1; date 01/03/94	1-11	3	EP 4,8 235 OPT (HALL) & BROWN OPT 20 December 1993 date 01/03/94	1-9	4	US 5,1 317 OPT (HALL) & BROWN OPT 20 December 1993 date 01/03/94	1-8
Category	Number of document, with date, name, signature, of the person or persons	Number of pages															
1	EP 4,9 625 OPT (HALL) & BROWN OPT 20 December 1993 date 01/03/94	1-12															
2	CHERSON, ABSTRACT, vol. 12, No. 8, 25 April 1972, Cherson, Ohio, US; abstract No. 62279, page 434, 1; date 01/03/94	1-11															
3	EP 4,8 235 OPT (HALL) & BROWN OPT 20 December 1993 date 01/03/94	1-9															
4	US 5,1 317 OPT (HALL) & BROWN OPT 20 December 1993 date 01/03/94	1-8															
<p>5. OTHER INFORMATION</p> <p>6. OTHER INFORMATION</p>																	
<p>7. OTHER INFORMATION</p> <p>8. OTHER INFORMATION</p>																	
<p>9. OTHER INFORMATION</p> <p>10. OTHER INFORMATION</p>																	
<p>11. OTHER INFORMATION</p> <p>12. OTHER INFORMATION</p>																	
<p>13. OTHER INFORMATION</p> <p>14. OTHER INFORMATION</p>																	
<p>15. OTHER INFORMATION</p> <p>16. OTHER INFORMATION</p>																	
<p>17. OTHER INFORMATION</p> <p>18. OTHER INFORMATION</p>																	
<p>19. OTHER INFORMATION</p> <p>20. OTHER INFORMATION</p>																	
<p>21. OTHER INFORMATION</p> <p>22. OTHER INFORMATION</p>																	
<p>23. OTHER INFORMATION</p> <p>24. OTHER INFORMATION</p>																	
<p>25. OTHER INFORMATION</p> <p>26. OTHER INFORMATION</p>																	
<p>27. OTHER INFORMATION</p> <p>28. OTHER INFORMATION</p>																	
<p>29. OTHER INFORMATION</p> <p>30. OTHER INFORMATION</p>																	
<p>31. OTHER INFORMATION</p> <p>32. OTHER INFORMATION</p>																	
<p>33. OTHER INFORMATION</p> <p>34. OTHER INFORMATION</p>																	
<p>35. OTHER INFORMATION</p> <p>36. OTHER INFORMATION</p>																	
<p>37. OTHER INFORMATION</p> <p>38. OTHER INFORMATION</p>																	
<p>39. OTHER INFORMATION</p> <p>40. OTHER INFORMATION</p>																	
<p>41. OTHER INFORMATION</p> <p>42. OTHER INFORMATION</p>																	
<p>43. OTHER INFORMATION</p> <p>44. OTHER INFORMATION</p>																	
<p>45. OTHER INFORMATION</p> <p>46. OTHER INFORMATION</p>																	
<p>47. OTHER INFORMATION</p> <p>48. OTHER INFORMATION</p>																	
<p>49. OTHER INFORMATION</p> <p>50. OTHER INFORMATION</p>																	
<p>51. OTHER INFORMATION</p> <p>52. OTHER INFORMATION</p>																	
<p>53. OTHER INFORMATION</p> <p>54. OTHER INFORMATION</p>																	
<p>55. OTHER INFORMATION</p> <p>56. OTHER INFORMATION</p>																	
<p>57. OTHER INFORMATION</p> <p>58. OTHER INFORMATION</p>																	
<p>59. OTHER INFORMATION</p> <p>60. OTHER INFORMATION</p>																	
<p>61. OTHER INFORMATION</p> <p>62. OTHER INFORMATION</p>																	
<p>63. OTHER INFORMATION</p> <p>64. OTHER INFORMATION</p>																	
<p>65. OTHER INFORMATION</p> <p>66. OTHER INFORMATION</p>																	
<p>67. OTHER INFORMATION</p> <p>68. OTHER INFORMATION</p>																	
<p>69. OTHER INFORMATION</p> <p>70. OTHER INFORMATION</p>																	
<p>71. OTHER INFORMATION</p> <p>72. OTHER INFORMATION</p>																	
<p>73. OTHER INFORMATION</p> <p>74. OTHER INFORMATION</p>																	
<p>75. OTHER INFORMATION</p> <p>76. OTHER INFORMATION</p>																	
<p>77. OTHER INFORMATION</p> <p>78. OTHER INFORMATION</p>																	
<p>79. OTHER INFORMATION</p> <p>80. OTHER INFORMATION</p>																	
<p>81. OTHER INFORMATION</p> <p>82. OTHER INFORMATION</p>																	
<p>83. OTHER INFORMATION</p> <p>84. OTHER INFORMATION</p>																	
<p>85. OTHER INFORMATION</p> <p>86. OTHER INFORMATION</p>																	
<p>87. OTHER INFORMATION</p> <p>88. OTHER INFORMATION</p>																	
<p>89. OTHER INFORMATION</p> <p>90. OTHER INFORMATION</p>																	
<p>91. OTHER INFORMATION</p> <p>92. OTHER INFORMATION</p>																	
<p>93. OTHER INFORMATION</p> <p>94. OTHER INFORMATION</p>																	
<p>95. OTHER INFORMATION</p> <p>96. OTHER INFORMATION</p>																	
<p>97. OTHER INFORMATION</p> <p>98. OTHER INFORMATION</p>																	
<p>99. OTHER INFORMATION</p> <p>100. OTHER INFORMATION</p>																	